



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 890 358 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
13.01.1999 Patentblatt 1999/02(51) Int. Cl.⁶: A61K 9/20, A23G 3/02

(21) Anmeldenummer: 97111783.3

(22) Anmeldetag: 10.07.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV RO SI

(71) Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.
A-1053 Wien (AT)

(72) Erfinder:
• Gergely, Gerhard, Dr.
1053 Wien (AT)

- Gergely, Irmgard
1053 Wien (AT)
- Gergely, Thomas, Dr.
1053 Wien (AT)

(74) Vertreter:
Büchel, Kurt F., Dr. et al
Patentbüro Büchel & Partner AG
Letzanaweg 25-27
9495 Triesen (LI)

(54) Lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette

(57) Die lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette enthält Kaukomponenten, Sirupkomponenten und Fett- bzw. Wachskomponenten, sowie gegebenenfalls Füllstoffe. Sie ist herstellbar durch ein Verfahren, bei welchem pulvrige Kaukomponenten mit den geschmolzenen Fett- bzw. Wachskomponenten gemischt werden. Die Mischung wird anschliessend unter Zusatz wenigstens einer Sirupkomponente zu einer krümeligen Masse, die man nun auf unter 0°C kühlt, anschliessend auf höchstens 5 mm Korngrösse vermahlt und nach Kühlen auf unter 10°C zu Tabletten verpresst, die in bekannter Weise dragiert werden. Das Fertigprodukt hat - vom Verpressen der gekühlten Granulatteilchen her - vermutlich eine teilkörnige Struktur, in der durch die tiefe Temperatur die Feuchtigkeit zunächst immobilisiert wurde. Nach dem Verpressen wird diese Feuchtigkeit durch Erwärmung (insbesondere während des Dragievorganges) beweglich und wandert bzw. diffundiert - zunächst oberflächlich - in die vorhandenen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe. Diese werden angelöst und ergeben eine hochviskose, thixotrope, kaufähige Masse.

Beschreibung

Kaugummizubereitungen auf Basis von Naturkautschuk sind in der Pharmaindustrie vielfach verwendet worden. Ihre Vorteile sind die angenehme und beliebte Darreichungsform, sowie eine rasche, sublinguale Resorption eines Wirkstoffes. Der schwerwiegende Nachteil solcher Zubereitungen ist aber die nach dem Kauen übrigbleibende Gummimasse, die dazu geführt hat, dass z. B. in Flugzeugen Antiemetika auf dieser Basis unerwünscht sind und beispielsweise in Singapur der Besitz von Kaugummis bereits strafbar ist.

Andererseits ist es auch aus der Zuckerwarenindustrie bekannt, Gummi arabicum und zuckerhaltige Lösungen zu kochen und in geeignete Formen zu vergießen, die anschließend gegebenenfalls drapiert werden. Zum Beispiel beschreiben die beiden US Patente 4,698,232 und 5,476,678 faserhaltige kaubare Massen mit einer geschäumten Matrix aus Gummi arabicum und Gelatine, sowie einer nicht geschäumten Matrix aus Zuckersirup.

Die DE-A1-4444051 beschreibt eine Kautablette, die im Mund rasch zerfällt, und bei der hydrophile Wirkstoffteile hydrophob beschichtet oder eingebettet sind, gegebenenfalls mit bzw. in Gummi arabicum. Die GB-B-1142377 beschreibt eine Kautablette für die Zahnräumigung, bei der je ein Teil Gummi arabicum und Gelatine mit zwei Teilen Glycerin und verschiedenen kleinen Zuschlagstoffmengen gemischt werden.

Für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung sind alle diese Produkte bzw. deren Herstellverfahren nicht oder nur beschränkt geeignet. Einerseits will man für verschiedene Wirkstoffe, z. B. Antiemetika oder Desinfizientien, eine langsam, über mehrere Minuten verteilte Abgabe an den Körper erzielen; die bisher für diesen Zweck ideale Zubereitung in einem Kaugummi stößt - wie bereits erwähnt - in zunehmendem Masse auf Widerstand. Andererseits ist das aus der Zuckerwarenindustrie bekannte Herstellverfahren für die hohen Anforderungen einer Good Manufacturing Practice in der pharmazeutischen Industrie oft nicht anwendbar und für kleinere Chargenmengen auch vom apparativen Aufwand her viel zu teuer.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, eine Zusammensetzung und ein Verfahren zu schaffen, bei dem Wirkstoffe, wie Hustenlöser (Clobutinol, Salbutamol), Rachendesinfizientien, Vitamine und/oder Spurenelemente auch in geringer Dosierung in eine lösliche Kaugummimasse entsprechend dosisgenau eingearbeitet werden können, die mit einer den pharmazeutischen Anforderungen entsprechenden Technologie zu Tabletten verpresst werden können, die eine lösliche, kaubare Masse ergeben.

Diese Aufgabe wird erstmals in überraschender Weise durch die Kombination der in Anspruch 1 festgelegten Merkmale bzw. Massnahmen gelöst, und zwar dadurch, dass infolge der Zusammensetzung und des Verfahrens eine körnige Masse entsteht. Weitere und bevorzugte Ausbildungen der Erfindung sind in den Merkmalen der abhängigen Ansprüche beschrieben. Erfindungsgemäß wird dieses neue Produkt und Herstellverfahren vorgeschlagen, das die obgenannten Nachteile vermeidet bzw. die gewünschten Anforderungen erfüllt. Dies gelingt dadurch, dass die Zusammensetzung und das Verfahren eine körnige Masse bietet, wobei durch Kühlung eine gute Verarbeitbarkeit - insbesondere beim Zerkleinern und Zumischen weiterer Zuschlagsstoffe, sowie hinsichtlich der Verpressbarkeit - gegeben ist.

Im Sinne der Erfindung sind unter „Kaukomponenten“ alle solchen Substanzen zu verstehen, die allein oder in Mischung miteinander beim Kauen wenigstens 1, vorzugsweise wenigstens 2, insbesondere wenigstens 3 min lang sich kaugummiartig verhalten, sich während dieser Zeit aber aufzulösen beginnen und danach völlig gelöst und mit dem Speichel geschluckt werden. In diesen Substanzbereich gehören unter anderem, aber nicht ausschließlich: Gummi arabicum, Tragacanth, Guar gum, Xanthangummi, Pektine; aber auch Trockensirupe, wie z.B. Trocken-Glucosesirup und/oder Fructosesirup; lösliche Cellulosederivate, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose. Trockenglucosesirup zeigt ebenfalls beim Kauen teilweise gummiähnliches Verhalten.

Unter „Sirupkomponenten“ im Sinne der Erfindung werden demgegenüber ausschließlich solche verstanden, die entweder als Sirup oder in hochkonzentrierter Lösung zum Einsatz kommen, wie z.B. 80%iger Glucosesirup, 70%ige Maltodextrinlösung, gequollene Gelatine, aber auch andere Sirupe, wie Mais-, Zucker- oder Invertzuckersirup (Invertin® Merck). Es kann Glucosesirup ganz oder teilweise durch andere konzentrierte Kohlehydrate-, Zuckeralkohol-, Gelatine- oder dgl. -Lösungen ersetzt werden. Wichtig ist die Einhaltung einer möglichst geringen Wassermenge, da die Mischung ansonsten breiförmig wie im Stand der Technik wird. Andererseits muss eine bestimmte Feuchtigkeitsmenge von etwa 4 bis etwa 7 % im Dragee verbleiben, da die Tablette beim Austrocknen und bei einem Feuchtigkeitsgehalt von unter 2% keine geschmeidige, kaufähige Masse mehr ergeben würde und der Anbiss zu hart wäre.

Als Fettkomponenten können alle essbaren, tierischen und pflanzlichen Fette eingesetzt werden. Es sind dies Tri-glyceride, die im wesentlichen aus Gemischen von Glycerinestern höherer Fettsäuren, insbesondere pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, etwa der Größenordnung C₁₀ bis C₂₂, bestehen, deren Schmelzpunkt nicht über 60°C liegt.

Besonders vorteilhaft hinsichtlich der Kaubarkeit hat sich der Zusatz von Wachsen, wie z. B. Bienenwachs, festem Paraffin, Ozokerit oder ähnlichen Substanzen erwiesen, die eine längere Kaudauer gewährleisten. Insbesondere der Zusatz von Bienenwachs verbessert die Kaufähigkeit und reduziert das Ankleben an den Zähnen. Der Zusatz relativ geringer Mengen an Glycerin oder Propylenglykol macht den Anbiss des Drageekerns weicher.

Die Verarbeitung erfolgt grundsätzlich nach folgendem Schema: Alle Pulverbestandteile werden in einen Flächen-

mischer eingebracht und auf langsamer Stufe gemischt. Anschliessend werden Glycerin und eine Schmelze aus Fetten und Wachsen eingebracht und sorgfältig mit dem Pulver gemischt. Schliesslich fügt man einen - z.B. kohlehydrathältigen - Sirup hinzu, der bei Bedarf - z. B. zur Reduktion der Viskosität zwecks Erleichterung der Verarbeitung - auf ca. 40°C erwärmt werden kann, wobei aber auch nicht erwärmerter Glucosesirup Verwendung finden kann. Man mischt so

5 lange, bis eine krümelige Masse entsteht. Der Zusatz des pharmazeutischen Wirkstoffes erfolgt je nach seiner Art, d.h. unter anderem nach seinem Geschmack und/oder seinen Stabilitätskriterien; ist er stabil und geschmacksneutral, dann einfach durch Zumischung als Pulver in die Ausgangsmischung; in einem anderen Fall beispielsweise durch Auflösung in der Fettschmelze, eingehüllt in ein Hydrokolloid, oder in einer durch geeignete Massnahmen geschmacksmaskierten Matrix, z.B. im Falle von Dimenhydrinat in Polymethacrylsäureestern, HPMCP (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat).

10 Alginäsäure u.dgl.

Das Kühlen der krümeligen Masse kann entweder batchweise in Säcken aus Kunststoff-Folie, z.B. in einem Kühl- bzw. Tiefkühlschrank, oder auch im Durchlauf auf einem Kühl-Förderband erfolgen. Z.B. werden die Säcke in ein Bett von Kohlensäureschnee gelegt und mit Kohlensäureschnee abgedeckt. Im Anschluss daran kann die Masse - z.B. durch Mahlung und Siebung - auf die gewünschte Korngrösse von etwa 2 bis etwa 5 mm zerkleinert werden. Anschliessend werden zu dieser zerkleinerten Masse die Zusatzstoffe zugemischt, wie z.B. zusätzliche künstliche Süsstoffe, Aromen u. dgl., sowie Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgemische, eine Wirkstoffmatrix etc. Die Endmischung wird dann - zweckmässigerweise über eine Kühlstrecke, z.B. durch einen Doppelmantel, der aussen mit Kühlsole gekühlt ist - zu einer Tablettenpresse, vorzugsweise einem Rundläufer, geführt und zu Tabletten gewünschter Grösse verpresst.

Die Temperatur, auf die tiefgefroren bzw. gekühlt wird, ist auf die jeweilige Mischung abzustimmen. Die einzelnen

20 Mischungsbestandteile bilden miteinander ein komplexes System und beeinflussen einander gegenseitig im Hinblick auf das Verhalten während des Mahlvorganges bzw. der Verpressbarkeit. Ist der Feuchtegehalt an der oberen Grenze, muss auf tiefere Temperaturen gefroren werden. Ferner ist darauf zu achten, dass die Verarbeitung möglichst in einem geschlossenen System und/oder in einem Raum mit geringer Luftfeuchtigkeit und/oder während kurzer Zeiträume erfolgt, um die Kondensation von Luftfeuchtigkeit auf der Masse so gering wie möglich zu halten, bzw. diese Feuchtigkeit bei der Rezepterstellung zu berücksichtigen.

25 Die Tabletten können anschliessend als Drageekerne in an sich bekannter Weise dragiert werden. Beim Dragieren werden die Kerne in der Regel auf etwa 40 bis etwa 50°C angewärmt. Bei dieser Temperatur durchdringt die Feuchtigkeit, die mit der konzentrierten Sirup- und/oder Gelatinelösung zugeführt wurde, die Kaukomponenten, und es entsteht eine sehr gut kaubare Masse, wobei der Trockensirup die Kaubarkeit begünstigt bzw. verbessert.

30 Das im Anspruch 1 definierte Produkt hat - vom Verpressen der gekühlten Granulatteilchen her - vermutlich eine teilkörnige Struktur, in der durch die tiefe Temperatur die Feuchtigkeit zunächst immobilisiert wird. Nach dem Verpressen wird diese Feuchtigkeit durch Erwärmung (insbesondere während des Dragievorganges) beweglich und wandert bzw. diffundiert - zunächst oberflächlich - in die vorhandenen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe. Diese werden angelöst und ergeben eine hochviskose, thixotrope, kaufähige Masse.

35 Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert.

Beispiele 1 bis 8:

Zunächst wird die Variabilität der einzelnen Komponenten gezeigt. Die verschiedenen Zusammensetzungen sind 40 in Tabelle 1 einander gegenübergestellt.

In den Beispielen 1 bis 3 werden die Wachse variiert: 1. Paraffin, 2. Ozokerit, 3. Bienenwachs.

In den Beispielen 2 bis 4 werden die Fett- bzw. Wachskomponenten variiert: Kokosfett, pflanzliche und tierische Triglyceride.

45 In den Beispielen 5 bis 8 werden verschiedene Kaukomponenten und - damit im Zusammenhang - auch verschiedene kohlehydrathältige Sirupe, sowie gequollene Gelatine, bzw. im Beispiel 7 ein Zuckeralkohol eingesetzt.

Die Herstellung der erfundungsgemässen Mischungen in diesen Beispielen geschieht wie folgt:

Für die Beispiele 1 bis 4 werden das sprühgetrocknete Gummi arabicum, Reisstärke, Trockenglucosesirup und Aspartam in einen Flächenmischer eingebracht und auf langsamer Stufe gemischt. Anschliessend wird Glycerin eingebracht und verteilt, und schliesslich wird die auf etwa 40°C geschmolzene Mischung des Kokosfettes mit Paraffin bzw. 50 Ozokerit (Beispiele 1 und 2), bzw. die Schmelze aus Margarine oder tierischem Fett, jeweils mit Bienenwachs (Beispiele 3 und 4), aufgebracht und engemischt. Schliesslich wird der flüssige Glucosesirup eingerührt. Nach 5 min sorgfältigem Mischen wird die Masse auf etwa -12°C gefroren, anschliessend auf 2,0 bis 3,5 mm gemahlen, gekühlt und schliesslich zu Tabletten verpresst, die sodann dragiert werden.

Für die Beispiele 5 und 6 arbeitet man analog, nur wird statt sprühgetrocknetem Gummi arabicum Tragacanth eingesetzt (Beispiel 5), und in Beispiel 6 wird statt des 80%igen Glucosesirups eine 70%ige Maltodextrinlösung und dazu Maltodextrinpulver verwendet. Für die Beispiele 7 und 8 wird zunächst die Gelatine in der Zitronensäure-Wasser-Lösung quellen gelassen; anschliessend röhrt man Mannit bzw. Lactose ein. Die erhaltene Masse wird in einen Mischkessel gebracht, in dem sprühgetrocknetes Gummi arabicum, Reisstärke und Aspartam bereits vorgemischt vorliegen.

EP 0 890 358 A1

Anschliessend werden in analoger Weise Glycerin, die Kokosfett-Bienenwachsschmelze und der Glucosesirup eingebracht und verteilt. Die Masse wird anschliessend gefroren, gemahlen, neuerlich gekühlt und verpresst.

Tabelle 1

Bispiel Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Gummi arabicum	18,14	18,14	18,14	18,14		18,14	18,14	18,14
Glycerin	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
Reisstärke	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32
Glucosesirup (getrocknet)	27,20	27,20	27,20	27,20	27,20	27,20		
Bienenwachs			0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Kokosfett	6,13	6,13			6,13	6,13	6,13	6,13
Glucosesirup (flüssig)	39,04	39,04	39,04	39,04	39,04		39,04	39,04
Aspartam	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Paraffin	0,67							
Ozokerit		0,67						
Margarine			6,13					
tierisches Fett				6,13				
Tragacanth					18,14			
Maltodextrin (Pulver)						18,85		
Maltodextrin (70%ige Lsg.)						20,19		
Mannit							25,07	
Zitronensäure							0,11	0,20
Wasser							0,86	1,70
Gelatine							1,16	2,27
Lactose								23,03
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 2

Bispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer
1	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	110 - 120 sec
2	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	105 - 125 sec
3	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	110 - 120 sec
4	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	95 - 100 sec
5	nicht bröselig, gut kaubar,	100 - 110 sec
6	nicht bröselig, gut kaubar, geschmacklich gut	105 - 115 sec
7	nicht bröselig, gut kaubar, geschmeidig	35 - 40 sec
8	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	30 - 35 sec

Die Ergebnisse der Beispiele 1 bis 8 sind in Tabelle 2 dargestellt, wobei sich zeigt, dass bei Verwendung von Mannit und Lactose die Kaudauer verkürzt ist.

Beispiele 9 bis 12

Diese Beispiele zeigen verschiedene Varianten möglicher Kombinationen und deren Mengen von Kaukomponenten, von Fetten und Wachsen, sowie von kohlehydrathältigen Sirupen.

5 Die Zusammensetzungen finden sich in Tabelle 3. Die Herstellung erfolgt analog wie bei den vorgenannten Beispielen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 4. Für Beispiel 12 soll das Herstellverfahren im folgenden nochmals detailliert festgehalten werden (alle Mengen in Gewichtsprozent):

10 18,1% sprühgetrocknetes Gummi arabicum, 27,1% Trocken-Glucosesirup, 8,3% Reisstärke und 0,3% Aspartam werden in einem Flächenmischer 5 min lang gemischt, sodann mit 0,3% Glycerin versetzt und bei mittlerer Rührgeschwindigkeit 1 bis 2 min lang gemischt. Anschliessend bringt man eine auf 40°C erwärmede, flüssige Fettsschmelze aus 6,1% gehärtetem Kokosfett, 0,7% Bienenwachs und 0,2% Pfefferminzöl ein und verteilt 3 min lang in der Mischung. Danach wird unter ständigem Rühren 39,0% 80%iger Glucosesirup eingebracht und 5 min lang gleichmässig verteilt. Die resultierende, krümelige Masse wird gefroren und in einer Reibschnitzelmühle auf 3,5 mm Korngrösse vermahlen. Das erzielte Granulat wird nochmals auf 0 bis -10°C gekühlt und bei 0°C zu Tabletten verpresst, die anschliessend dra-
15 giert werden.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	9	10	11	12
Gummi arabicum (Spraygum)	55,20	43,19	29,13	18,15
Reisstärke			3,78	8,33
Glucosesirup getrocknet			29,13	27,20
Bienenwachs				0,67
Kokosfett gehärtet	5,53	4,29	2,91	6,13
Glucosesirup flüssig	38,68	42,92	34,65	39,00
Pfefferminzöl	0,19	0,19	0,11	0,19
Aspartam	0,40	0,33	0,29	0,33
Zitronensäure Pulver		0,43		
Gelatine		8,65		
	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer	Preßtemperatur
9	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	80" -85"	minus 15°C
10	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	100" - 110"	minus 11°C
11	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	100" - 110"	minus 8°C
12	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	120" - 130"	minus 5°C

Beispiele 13 bis 16 (Negativbeispiele, siehe Tabelle 5)

50 Die Zusammensetzung nach Beispiel 13 wird so hergestellt, dass man zunächst Zucker und Zitronensäure in Wasser löst, Gelatine dazugibt und quellen lässt, und anschliessend Invertin zufügt. Man bringt dann das Gummi arabicum ein, schmilzt das Fett auf und arbeitet es ein. Anschliessend werden zuerst Tylose und Carboxymethylcellulose, sowie dann das Cyclodextrin zugegeben. Dann wird Ozokerit, Bienenwachs und Paraffin aufgeschmolzen und mit der vorher erzielten Masse vermengt. Man lässt dann tiefrieren, vermahlt und verpresst.

55 Das Produkt lässt sich aufgrund sehr starker Klebeeigenschaft schlecht verpressen, was einerseits auf die fehlende Fett- bzw. Wachskomponente, wie Kokosfett, andererseits auf die Zuckerlösung und Carboxymethylcellulose zurückzuführen sein dürfte, die relativ viel Feuchtigkeit aufnimmt und daher beim Pressdruck stärker klebt, sodass

EP 0 890 358 A1

quasi kein Wasserfilm, bzw. Fettfilm entstehen kann, der beim Pressen als Gleitmittel dient.

Bei Beispiel 14 wird wie bei Beispiel 13 verfahren, nur statt Paraffin Witepsol® zugefügt. Die Masse lässt sich zwar verpressen, doch hat das Endprodukt eine relativ kurze Kaudauer und zerfällt zu schnell, was auf Witepsol® zurückzuführen sein dürfte, das im Mund aufgrund seines Schmelzpunktes (32°C) sehr schnell wegschmilzt und dadurch verhindert, dass sich beim Kauen eine zusammenkaubare Masse ergibt.

5

Tabelle 5

	Bispiel Nr.	13	14	15	16
10	Zucker	24,34	19,15	28,85	
15	Wasser	4,80	3,74	7,27	
20	Invertin	0,36	0,28		
25	Gelatine	3,54	2,77	6,61	
30	Galafett 36	0,72	0,58		
35	Gummi arabicum	8,00	6,28	9,61	79,92
40	Tylose C 10 000 P	1,44	1,13		
	Cyclodextrin	21,57	16,92		
	Zitronensäure	0,01	0,01	0,58	
	Paraffin	7,69			
	Ozokerit	13,07	20,55		
	Bienenwachs	8,46	13,23		
	Caboxymethylcellulose 7HXF	5,00			
	Pfefferminz aroma	1,00		1,00	
	Witepsol H32		15,38		
	Kokosfett gehärtet			6,00	7,69
	Maisstärke				3,50
	Maltodextrin				28,85
	Glucosesirup flüssig				7,23
	Aerosil				0,50
		100,00	100,00	100,00	100,00
	Bemerkung:	lässt sich nicht pressen	zerfällt zu schnell beim Kauen	bröselt	

45 Die Mischung nach Beispiel 15 wird so hergestellt, dass zunächst die Gelatine quellen gelassen und anschliessend mit dem Glucosesirup vermengt wird. In einem Flächenmischer werden die Feststoffe gemischt; es wird dann das geschmolzene Kokosfett daruntergemischt und schliesslich die Gelatine-Glucosesirup-Masse zugegeben. Die ganze Masse wird nun auf 80°C erwärmt, wobei sie teigig wird, anschliessend gefroren, mit Aerosil vermischt und vermahlen. Man mischt dann Aroma zu und kühlt die Masse vor dem Verpressen nochmals ab. Sodann fügt man 20 Teile Glucosesirup hinzu, den man unter Rühren gut verteilen lässt.

50 Die Masse bleibt bröselig, was auf die Verdunstung des Wassers durch die Erwärmung auf 80°C zurückzuführen sein dürfte. Ausserdem wird durch diese Erwärmung die Migration von Feuchtigkeit in die Feststoffe gefördert, die in den Pulverteilchen festgehalten wird, bevorzugt in Substanzen wie Maisstärke und Maltodextrin, die z.B. 5 bis 7% Wasser zusätzlich zu ihrem eigenen Ausgangs-Wassergehalt von 5 bis 7% aufnehmen können, ohne ihre pulvige Struktur zu verlieren. Diese Feuchtigkeit steht dann nach dem Verpressen beim Anwärmen, wie z.B. beim Dragieren, für die Erzielung des gewünschten Effektes einer kaubaren Masse nicht mehr zur Verfügung.

55 Für das Beispiel 16 werden 100 Teile sprühgetrocknetes Gummi arabicum bei Zimmertemperatur mit 10 Teilen geschmolzenem, gehärtetem Kokosfett versetzt und gut durchgerührt. Sodann fügt man 20 Teile Glucosesirup hinzu,

EP 0 890 358 A1

den man unter Rühren gut verteilen lässt. Infolge des allzu hohen Anteils an Gummi arabicum ergibt sich ein zu starker Klebeeffekt an den Zähnen, eine zu geringe Kaudauer sowie ein etwas zu pappiges Gefühl beim Kauen im Munde.

Beispiele 17 bis 23 (mit Wirkstoffen)

5 Es können verschiedenste Wirkstoffgruppen eingesetzt werden, wobei eine besondere Eignung für bucal resorbierende Wirkstoffe und für die Wirkstoffe, die im Mund- und Rachenraum wirksam werden, wie Mund- und Rachendesinfizientia gegeben ist. Weiters können Vitamine und Mineralstoffe, husten- und schleimlösende Substanzen, auch Antiemetika und Antiallergika, in dieser Form verabreicht werden. Die Zusammensetzungen finden sich in Tabelle 6, die
10 Herstellung erfolgt analog zu den Beispielen 1 bis 12, die Ergebnisse werden in Tabelle 7 wiedergegeben.

In den Beispielen 17 bis 20 wird als Wirkstoff Dimenhydrinat in einer geschmacksmaskierten Matrix, in den Beispielen 21 bis 23 ein handelsübliches, 50%iges Vitamin E-Pulver eingesetzt.

Die Wirkstoffmatrix für Beispiel 17 wird so hergestellt, dass man 60 Gewichtsteile Dimenhydrinat in 40 Gewichtsteilen Ethanol löst, dann 4 Gewichtsteile Natriumhydrogencarbonat in der Wirkstofflösung suspendiert und eine Lösung
15 von 36 Gewichtsteilen Eudragit S 100 in 144 Gewichtsteilen Ethanol zufügt. Nach dem Vermischen wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand wirdvakuumgetrocknet und auf 0,8 mm gesiebt.

Tabelle 6

Beispiel Nr.	17	18	19	20	21	22	23
Gummi arabicum	18,11	17,86	42,27	27,13	12,01	12,01	12,01
Glycerin	0,31	0,31			0,27	0,27	0,27
Reisstärke	2,76	2,09		3,48	5,51	5,51	5,51
Glucosesirup getr.	27,09	26,67		27,13	17,97	17,91	17,97
Bienenwachs	0,67	0,67			0,59	1,67	2,75
Kokosfett gehärtet	6,11	6,00	4,23	4,07	5,41	4,32	3,24
Glucosesirup flüssig	38,88	38,33	42,27	33,33	34,38	34,38	34,38
Pfefferminzöl	0,19	0,19	0,19	0,19			
Aspartam	0,33	0,33	0,33	0,33	0,29	0,29	0,29
Calciumcarbonat		1,33					
Wirkstoffmatrix	5,55	6,22	4,00	4,33	23,58	23,58	23,58
Zitronensäure Pulver			0,42				
Gelatine			6,29				
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 7

Beispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer
17	nicht bröselig, angenehmes Kauverhalten	90 - 100 sec
18	guter Geschmack	
	gut kaubar, geschmeidig	110 - 120 sec
19	geschmeidig	100 - 110 sec
20	angenehmes Zerfallsverhalten	95 - 105 sec
21	gutes Kauverhalten, geschmeidig	110 - 120 sec
22	gut kaubar	90 -100 sec
23	gut kaubar, angenehmes Zerfallsverhalten	110 - 120 sec

EP 0 890 358 A1

Für Beispiel 18 wird in analoger Weise verfahren, nur werden 53,6 Gewichtsteile Dimenhydrinat in 40,2 Gewichtsteilen Ethanol gelöst; in der Lösung werden anschliessend 3,5 Gewichtsteile Natriumhydrogencarbonat und 10,7 Gewichtsteile Calciumcarbonat suspendiert. Danach mischt man eine Lösung von 32,2 Gewichtsteilen Eudragit S 100 in 128,7 Gewichtsteilen Ethanol zu und verfährt ansonsten wie bei Beispiel 17.

5 Für Beispiel 19 wurde nach Zusatz von Zitronensäure die Gelatine in dem Glucosesirup in der Wärme eine Stunde lang quellen gelassen und nicht gelöst, um nicht zu viel Wasser einzubringen. Diese Mischung wird in das mit geschmolzenem Kokosfett versetzte Gummi arabicum eingerührt und analog zu den vorangegangenen Beispielen gekühlt, gemahlen, neuerlich gekühlt und schlussendlich verpresst.

10 **Beispiele 24 bis 29 (Zusammensetzungen siehe Tabelle 8)**

Tabelle 8

Beispiel Nr.	24	25	26	27	28	29
Gummi arabicum	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50
Glycerin	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Reisstärke	7,80	3,60	7,80	7,80	1,50	3,40
Trockenglucosesirup	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Bienenwachs	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
Kokosfett gehärtet	5,60	5,60	5,60	5,60	5,60	5,60
Glucosesirup flüssig	35,95	35,95	35,95	35,95	35,95	35,95
Aspartam	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Maltrin M700	7,475	4,175	3,81	2,79	0,77	3,06
Salbutamol-Sulfat	0,125					
Vitaminmischung (*)		7,625				
Spurenelementmischung (**)			3,789			
Cetylpyridiniumchlorid-Matrix				4,81		
Zink-Matrix					13,13	
Acetylcystein-Matrix						8,94
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

(*) täglich erlaubte Dosis pro Tablette (in mg):

Thiaminnitrat (Vitamin B1)	2,073
Riboflavin-5'-phosphat-Natrium (Vitamin B2)	2,584
Nicotinamid	21,000
Calcium-D-pantothensäure	6,848
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6)	2,680
Cyanocobalamin 0,1% (Vitamin B12)	3,150
Folsäure	0,185
Biotin	0,032
Mannitol	6,448

(**) Spurenelementmischung in folgender Zusammensetzung:

5	0.029% Chromorotat	= 40 mcg Cr pro Tablette
	1.613% Manganorotat	= 3.3 mg Mn pro Tablette
	0.008% Kaliumiodid	= 0.1 mg J pro Tablette
10	<u>2.139%</u> Zinkacetat.aq	= 10.0 mg Zn pro Tablette
	3.789%	

In diesen Beispielen wird eine konstante Zusammensetzung mit verschiedenen Wirkstoffen versetzt. Die analog zu

15 den Beispielen 17 bis 23 mit sprühgetrocknetem Gummi arabicum (Spraygum) hergestellten Dragees bieten alle ein gutes Kauverhalten und angenehmen Geschmack. Es kann auch ein lösliches Kaudragee mit Multivitaminen hergestellt werden, wobei die Vitamine bevorzugt in der entsprechenden „daily allowance“-Dosierung eingesetzt werden (siehe Beispiel 25).

20 Die Wirkstoffe der Beispiele 27 bis 29 werden in Form einer an sich bekannten geschmacksmaskierenden Matrix eingebracht. Die Dosierung entspricht dabei in Beispiel 27: 2 mg pro Tablette Cetylpyridiniumchlorid; in Beispiel 28: 25 mg Zink pro Tablette; und in Beispiel 29: 100 mg Acetylcystein pro Tablette.

25 Folgende Wirkstoffe stellen weitere Beispiele für die zweckmässige Anwendung der Erfahrung dar: Herz-Kreislaufmittel, wie z.B. Salbutamol; Schleim- und Hustenlöser, wobei das Antitussivum Clobutinol augrund des bitteren Geschmacks in eine Matrix eingearbeitet werden muss; Antihistaminika wie Cetirizin, Loratadin; Mund- und Rachentherapeutika, wie Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, die bevorzugterweise ebenfalls in Form einer Wirkstoffmatrix vorliegen, wobei auch eine Fett- und Wachs-Matrix hergestellt werden kann.

Patentansprüche

30 1. Lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette, enthaltend Kaukomponenten, Sirupkomponenten und Fett- bzw. Wachskomponenten, sowie gegebenenfalls Füllstoffe, herstellbar durch ein Verfahren, bei welchem pulvrige Kaukomponenten mit den geschmolzenen Fett- bzw. Wachskomponenten gemischt werden, worauf die Mischung anschliessend unter Zusatz wenigstens einer Sirupkomponente zu einer krümeligen Masse wird, die man nun auf unter 0°C, vorzugsweise auf unter -10°C, kühlt, anschliessend auf höchstens 5 mm Korngrösse vermahlt und nach 35 Kühlung auf unter 10°C, vorzugsweise auf unter 0°C, zu Tabletten verpresst, die in bekannter Weise dragiert werden.

2. Kautablette nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Zusammensetzung:

40 10 bis 60, vorzugsweise 20 bis 50 Gewichtsprozent Kaukomponenten;
20 bis 50, vorzugsweise 25 bis 45 Gewichtsprozent Sirupkomponenten;
2 bis 12, vorzugsweise 4 bis 8 Gewichtsprozent Fett- bzw. Wachskomponenten;
5 bis 40, vorzugsweise 15 bis 30 Gewichtsprozent Füllstoffe.

45 3. Kautablette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem 0,1 bis 3, vorzugsweise 0,2 bis 0,5 Gewichtsprozent Glycerin oder Propylenglykol; und/oder 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 8 Gewichtsprozent gequollene Gelatine enthält.

50 4. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Kaukomponente wenigstens eine der folgenden Substanzen enthält: (vorzugsweise sprühgetrocknetes) Gummi arabicum, Tragacanth, Guar gum, Trockensirup - insbesondere Trocken-Glucose- und/oder Trocken-Fructosesirup, lösliches Cellulosederivat - insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose.

55 5. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Sirupkomponente wenigstens eine der folgenden Substanzen verwendet wird: Kohlehydratsirup - insbesondere etwa 80%iger Glucoselösung, oder Fructose-, Invertzucker-, Saccharose- und/oder Maissirup; konzentrierte - vorzugsweise etwa 70%ige - Maltodextrinlösung; Zuckeralkoholsirup, insbesondere von Sorbit, wie z.B. Karion® flüssig.

5 6. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Fettkomponenten Tri-glyceride bzw. Glycerinester höherer Fettsäuren, insbesondere pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, vorzugsweise der Größenordnung C₁₀ bis C₂₂, deren Schmelzpunkt nicht über 60°C liegt, und als Wachskomponenten solche mit einem Schmelzpunkt von unter 70°C, insbesondere Bienenwachs und/oder Paraffin und/oder Ozokerit, verwendet werden.

10 7. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettkomponenten bzw. die Mischung der Fett- und Wachskomponenten bei über 34°C, vorzugsweise bei etwa 45°C schmelzen.

15 8. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Füllstoff wenigstens eine der folgenden Substanzen verwendet wird: pulvige Kohlehydrate, insbesondere hydrolysierte Stärke, wie z.B. Maltodextrin; Zucker - insbesondere Fructose, Glucose und/oder Maltose; Zuckerkohole - insbesondere Mannit, Sorbit und/oder Xylit.

20 9. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,1 bis 30 Gewichtsprozent eines - vorzugsweise in eine Matrix eingebetteten - pharmazeutischen Wirkstoffes, insbesondere einen Wirkstoff aus der folgenden Gruppe enthält: Antiemetika, wie z.B. Dimenhydrinat; Vitamin E; Herz-Kreislaufmittel, wie z.B. Salbutamol; Schleim- und Hustenlöser, wie z.B. Clobutinol; Antihistaminika, wie z.B. Cetirizin oder Loratadin; Mund- und Rachentherapeutika, wie z.B. Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid und Dequaliniumchlorid.

25 10. Kautablette nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,5 bis 5, vorzugsweise 1 bis 4 Gew.% Dimenhydrinat; 30 bis 45, vorzugsweise 34 bis 37 Gew.% Glucosesirup; 20 bis 30 - vorzugsweise etwa 25 Gew.% Trocken-glkulosesirup; 4 bis 8, vorzugsweise 5 bis 7 Gew.% gehärtetes Kokosfett; 0,5 bis 2,0, vorzugsweise etwa 1 Gew.% Bienenwachs; 1 bis 8, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.% Reisstärke; 12 bis 25, vorzugsweise 15 bis 20 Gew.% Gummi arabicum: und 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Gew.% Maltodextrin enthält.

30 11. Kautablette nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass 1 Gewichtsteil Dimenhydrinat in 0,5 bis 2 Gewichtsteilen einer geschmacksmaskierenden Matrix aus 25 bis 40, vorzugsweise 30 bis 35 Gew.% wenigstens eines Polymetacrylsäureesters; und 3 bis 20, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.% wenigstens eines Alkali- und/oder Erdalkalcarbonates bzw. -bikarbonates eingebettet ist.

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 11 1783

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)						
X	WO 86 03967 A (GERGELY GERHARD) * das ganze Dokument *	1, 6-9	A61K9/20 A23G3/02						
A	EP 0 212 641 A (SEARLE & CO) * Seite 11; Beispiel 1 *	10, 11							
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9610 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 96-088696 XP002049401 & DK 9 301 073 A (JORGENSEN APS H B) , 24. März 1995 * Zusammenfassung *	1-11							
A	GB 1 538 280 A (ARMOUR DIAL INC) * Seite 2, Zeile 103 - Seite 3, Zeile 87 * * Seite 4; Beispiel 1 *	1-11							
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)									
A61K A23G									
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 33%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>8. Dezember 1997</td> <td>Boulois, D</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	8. Dezember 1997	Boulois, D
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	8. Dezember 1997	Boulois, D							